FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1966 N°

THÈSE

423

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Bernadette GENINET

née le 12 avril 1939 à CHATEAUDUN (E. & L.)

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

LES SPIRONOLACTONES DANS LE TRAITEMENT DES MYASTHENIES GRAVES

A propos de 8 observations

du Centre de Réanimation de l'Hôpital Cl. Bernard

Président : M. P. MOLLARET, Professeur

COPEDITH, 70, Rue de Flandre, PARIS 19è

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1966 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Bernadette GENINET

née le 12 avril 1939 à CHATEAUDUN (E. & L.)

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

LES SPIRONOLACTONES DANS LE TRAITEMENT DES MYASTHENIES GRAVES

A propos de 8 observations

du Centre de Réanimation de l'Hôpital Cl. Bernard

Président : M. P. MOLLARET, Professeur

COPEDITH, 70, Rue de Flandre, PARIS 19è

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

1/1/1966

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Georges BROUET.

1er ASSESSEUR . . . . . Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR . . . . . Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	DENOIX (P.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	N...
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
—	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.) / DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Histologie	COUJARD (R.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.) / RICHET (G.)
Physiologie	DEJOURS (P.) / ROUCAYROL (J.-Cl.) / SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) / GOUGEROT (L.) / TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) **Professeurs titulaires :**

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)		LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	N...
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)		PADOVANI (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— — (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CABROL (Ch.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F
	WORMS (R.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEUR ASSOCIÉ

Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseillers administratifs	Mlle CHAINTREUIL (G.) M. FAYE (R.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.),
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes Amis.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544316_0036

A mon Frère

A ma Soeur

Avec toute mon affection.

A mon Père,

A ma Mère,

Auxquels je dois tout.

En témoignage de ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur MOLLARET

Professeur de Clinique des Maladies Infectieuses
de la Faculté de Médecine de Paris.

Médecin de l'Hôpital Claude Bernard

Chef de Service à l'Institut Pasteur

Croix de Guerre.

Qui nous a fait le grand honneur de présider cette thèse.

En témoignage respectueux de notre profonde reconnaissance.

A Monsieur le Docteur POCIDALO

Directeur de Recherche à l'INSERM

Chef de Laboratoire à la Faculté

Directeur de l'Unité de Recherche de
Réanimation respiratoire à l'hôpital Claude Bernard.

Qui a bien voulu nous inspirer le sujet de cette thèse.

Qu'il reçoive ici l'expression de notre gratitude pour son aide et les conseils qu'il nous a prodigués.

A Monsieur le Docteur AMSTUTZ

Chef de Clinique de la Faculté
de Médecine de Paris,

Qui nous a guidé dans notre travail.
Nous le remercions de l'aide bienveillante qu'il nous a apportée.

A Nos Maîtres d'Externat :

Monsieur le Docteur Raymond BERNARD (In Memoriam)
Monsieur le Professeur MOUQUIEN (In Memoriam)
Monsieur le Docteur MOREL-FATIO
Monsieur le Professeur DE GENNES
Monsieur le Professeur BRET
Monsieur le Professeur LACOMME
Monsieur le Professeur LE LORIER
Monsieur le Professeur CACHIN
Monsieur le Docteur ROBEY
Monsieur le Professeur MORIN

Que nous remercions ici de leur enseignement bienveillant.

LES SPIRONOLACTONES DANS LE TRAITEMENT DES MYASTHENIES GRAVES

(A propos de 8 observations)

I N T R O D U C T I O N

L'étiologie et la physiopathogénie de la myasthénie décrites par ERB ET GOLDFLAM il y a plus de 80 ans n'ont pas encore été éclaircies. On sait cependant que la maladie est liée à un trouble de la jonction neuro-musculaire.

La découverte par Mary WALKER en 1939 de l'action favorable de la Prostigmine a transformé le pronostic de la maladie.

De nombreuses autres drogues ont été mises au point depuis. Mais toutes reposent sur la même action pharmacodynamique : ce sont des anticholinestérasiques.

Et si parfois la durée d'action de ces nouvelles drogues est parfois plus prolongée que celle de la prostigmine, si leur tolérance est parfois meilleure, il n'en demeure pas moins que certaines formes de la maladie sont rebelles aux anticholinestérasiques.

Aussi, quand GOTTLIEB et LAURENT en 1961 (5) ont rapporté 4 cas de myasthénie améliorés par les Spironolactones de nouveaux espoirs ont été permis tant sur le plan de la recherche physiopathologique que thérapeutique.

C'est pourquoi au Centre de Réanimation de l'Hôpital Claude Bernard où sont hospitalisés en permanence des myasthéniques graves, on a tenté leur traitement par les spironolactones.

L'objet de cette thèse est de faire l'analyse des documents ainsi réunis.

RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

Avant d'exposer nos observations nous ferons un bref rappel concernant le rôle du potassium dans l'excitabilité et la contractilité neuro-musculaire (10).

1 - Potassium et excitabilité neuro-musculaire -

Le potassium joue un rôle essentiel dans l'excitabilité neuro-musculaire. D'une part, son inégale distribution de part et d'autre de la membrane cellulaire va de pair avec l'état de polarisation de la membrane au repos, d'autre part, des échanges de K + comme de Na + entre secteurs extra et intra-cellulaires accompagnent la transmission de l'influx nerveux.

A - Potassium et polarisation de la membrane.

Au repos, la membrane cellulaire nerveuse ou musculaire est électriquement polarisée ; sa face externe est positive, sa face interne négative.

L'état de polarisation de la membrane est en relation étroite avec la dysmétrie des concentrations ioniques.

Pour certains auteurs, la polarisation est la conséquence directe de cette dysmétrie. Pour d'autres, la dysmétrie des concentrations ioniques est le résultat de la Polarisation. Cause ou conséquence de la Polarisation de la membrane, la dysmétrie des concentrations ioniques est intimement liée à l'activité métabolique de la cellule, et disparait comme la polarisation, à la mort de celle-ci.

B - Potassium et transmission de l'influx nerveux :

L'action du potassium dans la transmission de l'influx nerveux s'exerce au niveau des fibres nerveuses et musculaires et de la jonction neuro-musculaire.

Une stimulation de la fibre musculaire ou nerveuse abaisse à la cathode la polarisation cellulaire et tend à diminuer l'inégale répartition des ions K+ de part et d'autre de la membrane. En infligeant à la membrane de la fibre une dépolarisation constante, HODGKIN et HUXLEY ont réussi à suivre l'évolution dans le temps des perméabilités respectives aux ions K+ et Na+.

2 - Transmission de l'influx à la jonction neuro-musculaire.

L'acétylcholine (Ach.) assume la transmission de l'influx nerveux en abaissant à un niveau critique le potentiel de la membrane au repos et en augmentant la perméabilité aux ions Na+ et K+. Son action est renforçée par l'élévation du potassium extra-cellulaire. Expérimentalement, l'injection d'Ach. libère du K+ cellulaire ; le K+ renforce les effets de l'Ach. ; celle-ci renforce les effets du K+ (6).

Le curare permet une différenciation des effets du K+ et de l'Ach. : il supprime l'action de l'Ach., mais respecte celle du K+, si bien que l'administration de K+ supprime le bloc induit par le curare.

3 - Potassium et contractilité musculaire.

Si le potassium joue un rôle essentiel dans la transmission de l'influx nerveux, il intervient également dans la contraction musculaire.

Celle-ci résulte du raccourcissement de système contractile du muscle et plus précisément de la transformation de la Factomyosine en G. actomyosine. Cette transformation est consécutive à la propagation du potentiel d'action, mais la nature du rapport entre ce dernier et l'activation du système contractile est encore inconnue (11).

La contraction de l'actomyosine s'effectue sous l'action de l'acide adénosine triphosphorique ou A. + .P Szent-Gyorgyi dont la scission libère l'A.D.P. et l'acide phosphorique et produit l'énergie nécessaire à la contraction.

La résynthèse de l'A.T.P. qui requiert un apport énergétique est comptée avec la dégradation du glycogène.

La présence d'ions K+ en quantités déterminées est indispensable à l'action de l'A.T.P. sur l'actomyosine (1). Un excès ou une carence en K diminue la contractibilité.

HISTORIQUE

De ces considérations concernant le rôle du potassium dans la physiologie de la contraction musculaire, on peut rapprocher les résultats favorables obtenus par LAURENT et WALKER en 1934, ceux-ci ayant réussi à améliorer certains myasthéniques par l'administration de fortes doses de Cl K per os (10 à 12 g).

Ce sont ces travaux qui ont amené GOTTLIEB et LAURENT en 1961 à essayer dans la myasthénie les spironolactones dont on connait l'action sur le métabolisme du sodium et du Potassium. Ces premiers résultats encourageants ont été suivis de quelques tentatives analogues :

LES ESSAIS ANGLAIS DE 1961 -

L'action des spironolactones sur l'équilibre potassique et sa rétention dans l'organisme amena en 1961 les auteurs anglais GOTTLIEB et LAURENT à les utiliser dans le traitement de la myasthénie. Une femme de 58 ans, alitée, parlant avec peine, avalant avec difficulté dont la vie était fonction d'injection quotidienne de l'association Prostigmine - Mestinon complétée par une prise orale de Prostigmine devait en bénéficier pour la premier fois.

Après trois jours de traitement elle pouvait marcher, bouger les bras plus aisément, tandis que mastication et déglutition étaient nettement améliorées. La survenue de colique et de diarrhée fut signalée faisant suspecter un surdosage donc un effet potentialisateur de la Prostigmine. L'arrêt du traitement s'accompagna dans les 48 heures d'une rechute qui s'améliora avec sa reprise : cette amélioration persistait 6 mois après.

A la suite de ce succès 6 autres malades furent traités par les spirolactones : chez 5 d'entre eux une amélioration importante devait être notée, elles s'avèrent au contraire inefficaces dans le 6ème cas, une malade en période de rémission qui était capable de travailler, de faire son ménage. Deux essais furent tentés dans des cas sévères :

1ère observation : il s'agit d'une femme seule âgée de 45 ans, la myasthénie fut diagnostiquée à l'âge de 19 ans où apparurent une difficulté à marcher et à avaler, puis un ptosis avec diplopie et une faiblesse des muscles de la face, une faiblesse des membres enfin. Une thymectomie pratiquée en 1942 ne fut suivie d'aucune amélioration notable et depuis elle prenait jusqu'à 16 comprimés de Prostigmine par jour.

Jusqu'en 1958 elle put travailler à mi-temps mais bientôt elle ne devait plus pouvoir se déplacer, ni faire sa toilette, ni écrire : elle s'essoufflait au moindre mouvement.

Mise à la spirolactone en Avril 1961, elle se trouve améliorée dans les 2 jours : elle pouvait alors lever les bras au-dessus de sa tête, se déplacer seule et se lever sans aide. A partir du mois de juin 1961 la malade reçut alternativement spirolactone et placébo par période. La malade déclarait se trouver confiante et éprouver un bien être sous l'effet de la drogue qui se poursuivait pendant 3 jours après son arrêt.

2ème observation : il s'agit d'une veuve de 53 ans. A l'âge de 24 ans elle note une faiblesse progressive de ses bras, bientôt suivie de diplopie; ptosis et dysphagie.

En 1942 est pratiquée une thymectomie qui amène une amélioration de la diplopie, du ptosis et de la faiblesse des muscles faciaux. Par contre, ses membres devenaient de plus en plus faible malgré 14 comprimés de Prostigmine et 7 de Mestinon par jour : elle était incapable de shabiller, de se nourrir, de marcher plus de 100 mètres.

Trois jours après le début du traitement par les spironolactones, la malade déclare présenter une nette amélioration particulièrement sensible sur la marche qui pouvait se prolonger ; elle éprouvait une sensation de bien-être, pouvait se lever sans aide de sa position assise ; l'arrêt amena au contraire

la réapparition des signes en 48 heures et 3 jours après elle se sentait plus mal qu'avant le début du traitement. La reprise amenait la malade en 5 jours à son niveau antérieur. L'amélioration par la spironolactone devait se confirmer dans d'autres cas et apparaître 3 jours après la lère prise pour disparaître 3 jours après l'arrêt : une certaine résistance devait toutefois apparaître après 10 semaines.

LES ESSAIS FRANÇAIS ET ETRANGERS -

Ces résultats furent bientôt confirmées par différents auteurs :

M. REISER, J. GERAND et Collaborateurs dans 4 observations :

lère observation : il s'agit d'un homme de 46 ans débutant sa maladie en mars 1958 par une faiblesse des mains, une chute intermittente de la paupière droite, des difficultés épisodiques à avaler. En septembre 1958, le malade constate une aggravation considérable du ptosis qui devient bilatéral et permanent, un épuisement rapide de la force musculaire au cours de la mastication avec chute de la machoire inférieure, difficulté à déglutir s'accompagnant d'une image radiologique de stase pharyngée, enfin à l'occasion d'un effort la respiration devient difficile et superficielle, la parole est atteinte et la conversation ne peut être longtemps soutenue du fait de l'essoufflement et de la parésie laryngée.

Le test à la Prostigmine est positif et amène l'amélioration des symptômes. Mis à 240 g. de Prostigmine par jour, l'effet s'épuise rapidement et au bout de quelques semaines de brusques épisodes de parésie respiratoire grave réapparaissent ne cèdant qu'à une injection de Prostigmine.

Les accès deviennent de plus en plus rapproché confinant le malade au lit pour lui éviter tout effort. Un traitement à base d'irradiation thymique associé à 165mg. de Prostigmine entraîne une amélioration jusqu'en novembre 1961, date à laquelle apparaissent des crises de dyspnée avec essoufflement et tirage à la marche, ptosis marqué, obligation de garder la chambre voire le lit. 400 mg. par jour de Spironolactone amènent une rapide amélioration et 10 jours après le malade peut faire de plus long trajet, parler plus aisément alors que le ptosis a disparu et que le malade tient sa tête droite ;

seule persiste la fatigue de la mastication. Cette amélioration a permis dès le 5ème jour du traitement de réduire la prostigmine à 60 mg.

2ème observation : il s'agit d'une jeune fille de 17 ans 1/2 dont le début de la maladie remonte à Juin 1959 par diplopie intermittente apparaissant à la fatigue. A partir de Mai 1961, elle note une aggravation rapide de tous les signes : diplopie intense mais restant intermittente, mastication devenant pénible, asthénie atteignant les membres. La malade ne peut se peigner, la marche devient difficile. En juin 1961, la malade se présente atteinte d'une myasthénie grave avec ptosis bilatéral, paralysie oculaire.

Le test à la Prostigmine étant positif, la malade est mise à 1 comprimé de Mestinon et 12 comprimés de Prostigmine ramené à 4 lors de l'addition de 300 puis 400 g. de spironolactone.

Si la diurèse reste sensiblement égale et la perte de poids minime (600 gr.), l'ionogramme sanguin montre sous traitement une augmentation de la Kaliémie de 4,4 et 4,7 mEq, la Natrémie se maintenant à 146 puis 139 mEq.

La suppression des spirolactones au bout de 15 jours et son remplacement par la Cobaltothérapie n'empêche pas une certaine aggravation subjective : sa reprise au bout de 8 jours d'arrêt permet une nouvelle réduction de la prostigmine de 2 comprimés.

3ème observation : Il s'agit d'une étudiante indochinoise de 22 ans dont la myasthénie est apparue à l'âge de 18 ans par une fatigabilité des membres, une démarche difficile pseudo-myopathique auxquelles s'associent une mastication qui devient pénible et des épisodes diplopiques. La région thymique est normale. Elle est améliorée par 6 à 8 comprimés par jour de Prostigmine et mène une vie normale dans son ensemble. L'addition de 400 mg. de Spirolactone amena une nouvelle et très nette amélioration permettant de ramener la Prostigmine à 2 comprimés quotidiens.

4ème observation : il s'agit d'un homme de 60 ans qui débute sa myasthénie en janvier 1962 par un ptosis de la paupière droite et une diplopie par paralysie du III qui disparaissent sous 400 mg. de Spirolactone plus 2 comprimés de Prostigmine par jour : l'amélioration est maintenue par un traitement d'entretien discontinu.

5ème observation : c'est l'observation d'un échec où la spirolactone n'apporta aucune amélioration par rapport à la Prostigmine chez une malade de 74 ans.

Discussion : L'amélioration apportée par les Spirolactones permet une réduction des doses des anti-myasthéniques classiques et s'accompagne d'une sensation de bien-être. Sa tolérance semble bonne, aucun incident n'est noté dans les suites thérapeutiques. Elle paraît particulièrement indiquée dans les formes graves où s'associent des troubles respiratoires : dans les formes communes elles permettent de réduire les autres anti-myasthéniques mais elles n'apportent aucune amélioration dans le cours de la maladie et reste un traitement purement symptomatique, l'âge du malade devant être un des éléments du pronostic.

Les auteurs estiment que par leur action extra-rénale, les spirolactones agissent sur les échanges ioniques trans-membranaires au niveau de la plaque motrice : à ce niveau le rôle du potassium étant capital et le rapport K intra-cellulaire/K extra-cellulaire déterminant dans le phénomène de la dépolarisation, c'est-à-dire de la contraction, devra être normalisé pour que cette dernière puisse se faire chez le myasthénique. Cette normalisation se fait par augmentation du pool potassique de l'organisme grâce à une diminution de l'excrétion soit par une modification de la perméabilité des membranes cellulaires au potassium.

H. JEUNE - P. VINCENT et G. HUNBERT dans 2 observations :

1ère observation : il s'agit d'une femme de 41 ans sans antécédent pathologique notable. La myasthénie est découverte en octobre 1958 à l'occasion d'un épisode de ptosis, de faiblesse des membres supérieurs avec parfois des signes de gêne respiratoire, la maladie d'abord contrôlée par traitement classique : Prostigmine 10 comprimés et Mestinon 5 comprimés par jour, permet une reprise du travail.

L'exérèse d'une tumeur thymique découverte en Janvier 1961 est suivi 3 jours après d'une insuffisance respiratoire avec coma nécessitant trachéotomie et respiration assistée : elle est admise à l'hôpital porteuse d'une atélectasie gauche totale et d'un trouble important de la déglutition ; la réani-

mation plus une augmentation des doses de Prostigmine amène une amélioration en 4 mois des troubles de la déglutition et de la respiration qui disparaissent. Les doses sont alors ramenées à : Prostigmine 6 comprimés, Mestinon 4 comprimés, Mytelase 4 comprimés, seule persiste une réduction de l'activité physique.

Mise à la Spirolactone 400 mg./jour en novembre, 3 jours après elle peut exécuter la manoeuvre d'accroupissement. Le 4ème jour, la Prostigmine est réduite sans modification des signes cliniques ; l'augmentation de la posologie à 600 mg. amène encore une nouvelle amélioration. La suppression de la Spirolactone conduit en 4 jours à la rechute et la malade se retrouve dans la même situation qu'avant le traitement, la surcharge en CIK par voie buccale n'apportait rien. Le bilan biologique montre une augmentation de la diurèse à un volume voisin de celui avant le traitement. Le sodium sanguin reste stable alors que le sodium urinaire voit son élimination augmentée. La kaliémie et la kaliurie ne semblent pas dans cette observation être particulièrement perturbées. Au bout de 2 mois de traitement l'état de la malade reste stationnaire, l'amélioration s'est entièrement maintenue : elle est restée à 600 mg. de Spirolactone, 75 mg. de Prostigmine, 120 mg de Mestinon.

2ème observation : il s'agit d'une femme de 22 ans sans antécédent pathologique notable dont la myasthénie est apparue en 1959 par des signes de fatigabilité anormale, ptosis, diplopie et troubles de la parole.

Mise à la Prostigmine, puis Mytélase et Mestinon sans amélioration notable, l'évolution s'est faite vers une aggravation progressive avec poussées d'insuffisance respiratoire aiguë.

La première en février 1960 secondaire à une grippe entraîne un état d'insuffisance respiratoire aiguë avec cyanose et encombrement bronchique nécessitant trachéotomie et respiration assistée. L'augmentation des antimyasthéniques Prostigmine à 90 mg. et Mytélase 14 comprimés amène en 3 mois une amélioration suffisante pour que la trachéotomie puisse être refermée.

La seconde en juillet 1960 après énervation du sinus Carotidien nécessite une nouvelle trachéotomie avec respiration assistée pendant 6 mois alors que persistent de gros troubles de la déglutition en Octobre 1961, la malade accuse toujours une grosse fatigabilité, un ptosis permanent empêchant

la lecture, une déglutition difficile, une mastication impossible tandis que les accidents respiratoires aigus ont complètement disparu. Une nouvelle augmentation des doses : Mytélase 15 comprimés, Mestinon 10 comprimés, Prostigmine 10 comprimés n'entraîne qu'une amélioration discrète, aussi en novembre 1961 un traitement par la Spirolactone 400 mg. puis 600 mg. quotidien fut-il prescrit.

A partir du 4ème jour, une amélioration est notée, le ptosis disparaît le matin, la malade peut lire, la fatigabilité des membres diminue et dès le 8ème jour la malade peut se lever. (Le 6ème jour, l'apparition d'une crise cholinergique fait diminuer les doses des anti-myasthéniques). L'amélioration se maintient depuis lors sans signe d'intolérance, sans effet secondaire, sans perte de poids importante. Du point de vue électrolytique est retrouvée l'hypernatrurie nette sans incidence notable sur la Natrémie. La kaliurie reste stable par contre la kaliémie est nettement augmentée. La diurèse augmentée au début, accompagnée d'une chute pondérale en rapport s'est stabilisée par la suite.

Discussion : Les auteurs ont utilisé les spirolactones dans 2 formes particulièrement graves. Outre l'effet favorable sur la clinique, la fatigabilité surtout, sont retrouvés l'effet potentialisateur sur les autres médications et sa tolérance parfaite avec absence d'effet secondaire de déshydratation ou d'hyperkaliémie. Ils pensent que c'est par la modification du taux de la kaliémie que les spirolactones sont responsables de l'amélioration de l'affection tout comme elles améliorent certaines parésies hypokaliémiques type paralysie périodique familiale? Or l'excrétion du Potassium étant fonction de l'Aldostérone, il s'agit vraisemblablement d'un effet compétitif des spirolactones au niveau de la fibre musculaire, effet déjà retrouvé chez certains insuffisants cardiaques où leur action sur la fibre myocardique réduit certains troubles du rythme. La cellule musculaire atteinte par le processus myasthénique présenterait une sensibilité particulière à l'Aldostérone sans qu'existe pour autant d'hyperaldostéronisme.

J. TRAEGER - A. GARDE - M. VERNEYRE et Y. ZECH dans 1 observation :

Il s'agit d'une malade de 35 ans, mariée, sans antécédent notable qui commence une myasthénie en 1958 par une sensation de fatigue musculaire anormale en fin de journée et surtout une chute de la paupière gauche suivie de diplopie.

Mise à la Prostigmine 2 puis 4 comprimés par jour et au Cortancyl 10 mg., la malade éprouve d'elle-même le besoin d'augmenter les doses jusqu'à 18 comprimés/jour de Prostigmine sans amélioration notable puisque la mastication tend à devenir pénible, la déglutition difficile. Devant l'efficacité transitoire de la prise quotidienne de 24 comprimés/jour une irradiation de la région thymique décidée en Octobre 1959, renouvelée en mai 1961 amène une amélioration nette : la malade reprend une vie sensiblement normale avec des prises quotidiennes de Prostigmine 17 comprimés, Mystélase 7 comprimés, Mestinon 5 comprimés.

En décembre 1961, la malade est mise par son médecin traitant à la Spirolactone à raison de 400 mg./jour, 10 jours par mois : l'amélioration est celle que les autres médications sont réduites à 1 comprimé à chacun des trois repas. Cette amélioration ne persistant que 3 jours après l'arrêt du traitement, la malade réclame à son médecin la prescription continue. Diffirents dosages faits à l'occasion d'un sujour d'observation à l'hôpital sous et en l'absence de traitement montrent que sous traitement la diurèse est légèrement augmentée ; l'azotémie, la kaliémie, la natrémie restent stables ; mais que la natrémie s'élève considérablement tout comme le rapport Na/K urinaires.

Discussion : Les auteurs estiment que les spirolactones agissent plus en modifiant le rapport entre les ions Na et K que sur le pool potassique de l'organisme qui reste inchangé.

M. PLANCHU - J. DALMAIS et Collaborateurs dans 1 observation :

Il s'agit d'un homme de 46 ans, présentant une myasthénie apparue en août 1960 par fatigabilité rapide surtout marquée au membre supérieur associé à des troubles de la déglutition.

Le test à la prostigmine étant positif : le malade est mis et amélioré par 15 comprimés de Prostigmine/jour. La posologie s'avère bientôt inefficace et nécessite son augmentation à 24 puis 26 comprimés/jour.

La région rétro-sternale étant suspecte une intervention est décidée en janvier 1961 : les suites opératoires sont simples, la posologie de la

prostigmine peut être réduite à 10 comprimés après l'intervention et pendant peu de temps, elle est vite ramenée à 20 comprimés. Un essai par Mestinon 10-12 comprimés à 60 mg. ne donne guère plus de résultats que la prostigmine par contre 10 comprimés de Mytélase les résultats sont plus sensibles. En octobre 1961, l'énervation du sinus carotidien n'amène guère de progrès, aussi en décembre le malade est-il mis à la Spirolactone.

Dès le 4ème jour, le malade note une nette amélioration il peut garder le bras tendu 2 minutes 40 secondes au lieu de 40 secondes, 4 jours auparavant. Après 10 à 15 jours de traitement, tous les troubles ont disparu : la diminution de la spirolactone à 300 mg. fait apparaître un peu de faiblesse au membre supérieur qui redisparaît quand la dose est ramenée à 4 comprimés. Avec 400 mg. de spirolactone et 200 mg. de mytélase, le malade ne ressent plus rient et envisage même une reprise de travail.

L'amélioration persiste en janvier 1962 : la contre-épreuve par suppression de la spirolactone est suivie dans les trois jours par la réapparition de tous les troubles, la reprise de 4 comprimés de Mytélase ramène la normalisation des signes cliniques après un temps de latence de 3 jours pendant lesquels le malade augmente de lui-même sa Mytélase de 4 à 6 comprimés.

La reprise de son métier de Métallurgiste lui demanda un réajustement de la posologie des spirolactones, qui fut portée à 500 mg. tandis que la Mytélase était augmentée d'un comprimé. Après 6 mois et bien que la tolérance soit parfaite sont apparues une gynécomastie légère et une impuissance sexuelle. Au point de vue ionique, sous traitement la kaliémie augmente discrètement et se normalise avec la suppression de la thérapeutique, la diurèse aqueuse s'élève légèrement et s'accompagne d'une chute pondérale aussi discrète, la natriurie seule est considérablement accrue faisant passer le rapport Na/K urinaire de 0,22 à 1,63.

Discussion : Les auteurs constatent une nette amélioration dès le 3ème jour du traitement avec régression de tous les signes en 10-12 jours l'amélioration se poursuit 3 jours après l'arrêt de la médication, la réduction complète des anti-asthéniques n'est pas possible. Tandis qu'au point de vue électrocardiogramme existe une action sensiblement identique à celle observée au cours du traitement des oedèmes d'où la possibilité d'une action des spitolactones par

neutralisation de l'aldostérone sans qu'existe de manifestation d'hyperaldostéronisme autre qu'une aldostéronurie à 35 microgrammes. Cette neutralisation est d'autant plus efficace que les cellules myasthéniques sont plus sensibles à l'aldostérone et qu'elles laissent plus facilement échapper leur charge en potassium : la spirolactone favoriserait l'utilisation du potassium et sa rentrée dans la cellule comme l'insuline favorise l'utilisation du sucre.

M. GIROUD - M. FAVIER - P. CANAL et Collaborateurs dans 1 observation :

Il s'agit d'une jeune femme de 27 ans adressée pour poliomyélite à forme bulbaire et qui se présente avec une quadriplégie flasque, des mouvements diaphragmatiques inefficaces, une paralysie de la déglutition, un encombrement bronchique, une atteinte de la musculature faciale. Une trachéotomie et une respiration assistée sont pratiquée, l'évocation d'une myasthénie à forme aiguë brutale est vite évoquée devant cette pseudo-poliomyélite et confirmée par un test à la Prostigmine I.V. Mise au traitement classique associant 95 mg. de Prostigmine, 600 mg. de Mestinon, l'amélioration apportée bien qu'indiscutable est incomplète : la marche et la déglutition des solides restent encore impossibles. Aussi 400 mg. de spirolactones sont ajoutés au traitement précédent : dès le 3ème jour une nouvelle amélioration est sensible, l'autonomie respiratoire devenant totale en 10 jours. L'arrêt du traitement fait réapparaître un syndrome myasthénique qui est beaucoup plus discret qu'avant tout traitement sans déficit moteur patent avec persistance d'une fatigabilité. Cet arrêt ne peut guère être maintenu plus de 15 jours et a nécessité une reprise qui fut alternée avec la prise d'un placébo.

Alors que Chlore, réserve alcaline, pH sanguin, urée, glycémie restent stables, la diurèse augmente très légèrement, la kaliémie s'élève sensiblement, la natriurie par contre augmente considérablement dès le 2ème jour de la prise pour diminuer 2 jours après l'arrêt et entraîne une élévation du rapport Na/K urinaire.

A. CRENIEUX - J. BOUDOURESQUE et J. BILLE dans 1 observation :

Il s'agit d'un homme de 53 ans qui présente en décembre 1961 un ptosis aggravé par la fatigue, à peine marqué le matin, très important le soir s'accompagnant de fatigue générale prédominant aux membres inférieurs. Ce ptosis

parfois compliqué de diplopie s'aggravant avec les examens oculaires. Le diagnostic à forme ophtalmoplégique est confirmé par le test à la prostigmine : l'examen neurologique est négatif comme le reste de l'examen clinique.

Les anti-cholinestérasiques : 60 mg. de Prostigmine et 240 mg. de Mestinon sont essayés sans grand succès en février 1962 ; le malade est alors mis à 200 mg. de spirolactone par jour sous surveillance biologique, urinaire et sanguine tous les jours. Dès le 3ème jour apparaît une diurèse sodée et hydrique s'accompagnant d'une augmentation de la kaliurie de 4 à 4,6 mEq ; l'amélioration est encore meilleure avec 600 mg. de spirolactone en portant la kaliémie à 5,5 mEq. La perte de poids s'est rapidement stabilisée à 3 kg.

Discussion : Les auteurs montrent qu'une augmentation de la posologie des spirolactones entraîne un accroissement de la kaliémie et une accentuation de l'amélioration clinique du malade.

Y. PIETTE et S. VERHELST dans 1 observation :

Il s'agit d'une malade âgée de 58 ans sans antécédent connu, qui débute brutalement sa myasthénie par une diplopie. La myasthénie s'aggrave rapidement avec l'apparition d'un ptosis, de troubles de la mastication et de la déglutition, l'obligation de garder le lit, l'impossibilité de lever le bras au-dessus de la tête. La conversation elle-même est mal supportée du fait d'un affaiblissement de la voix.

Mise à 6 Mestinon à 60 mg., 4 Mytélase à 25 mg., l'amélioration est médiocre : le ptosis s'est amélioré mais reste toujours présent, la parole et l'alimentation restent pénibles. L'addition de 4 comprimés par jour de spirolactone apporte une amélioration impressionnante : le ptosis disparaît, la voix devient claire, la force est retrouvée, le malade peut marcher.

Lorsque la spirolactone est maintenue à 400 mg., l'état du malade reste stationnaire : l'addition de CLK à raison de 3 g./jour n'apporte aucun changement appréciable. La suppression par contre est suivie très rapidement d'une sensation de malaise et d'une faiblesse de la nuque ; le ptosis et les gros troubles de la parole réapparaissent dès le 4ème jour ; la reprise de la médication de leur disparition.

Discussion : Les auteurs ne pensent pas à une action anti-curarisante du médicament mais à une action ionique plus précisément à une action potassique par le rétablissement d'un gradient normal entre le milieu cellulaire et extra-cellulaire.

W. DORNDORF et E. KAEMERER dans 7 observations confirment également le rôle des spirolactones et pensent que dans des cas particulièrement délicats elles doivent être associées aux anti-cholinestérasiques classiques.

NOS OBSERVATIONS :

Nous envisagerons successivement les résultats cliniques et biologiques recueillis dans le traitement de 8 malades atteints de myasthénie grave rebelle aux anti-cholinestérasiques.

OBS. 1 - VEN ... entré dans le service le 7 juin 1963 - Il s'agit d'un homme de 30 ans qui présente une myasthénie sans thymome.

Progressivement en 1 an sont apparus un ptosis, puis une faiblesse des 4 membres stoppant toute vie active, et peu à peu une atteinte de la mastication, de la déglutition et de la phonation. Les anti-cholinestérasiques commencés alors, deviennent en quelques semaines presque inefficaces, tout en provoquant des manifestations cholinergiques.

Le malade est mis à un traitement comportant mytélase 12 c. et Aldactone S.C.

Cette thérapeutique entraîne une nette amélioration de la myasthénie : progrès de la déglutition. Le malade peut se lever et marcher.

En août 1963, l'Aldactone est interrompue : dans les 2, 3 jours qui suivent on note une détériorisation de son état, les troubles de la déglutition réapparaissent, ainsi qu'une lourdeur de la tête, et une fatigue générale le confinant au lit. Une seconde cure d'Aldactone provoque une nouvelle amélioration subjective.

En septembre 1963, l'arrêt de l'Aldactone entraîne encore une fois une

aggravation de l'asthénie imposant la reprise du traitement.

En octobre 1963 : l'arrêt de la 3ème cure est suivi 17 jours plus tard d'une trachéotomie avec assistance respiratoire.

Au total : Efficacité de trois cures d'Aldactone de 12 à 20 jours chacune en maintenant les A.C.E.

OBS. 2 : LEP ... entrée dans le service le 27 juin 1961. Il s'agit d'une malade de 55 ans présentant une myasthénie sans thymome . Cette myasthénie qui, depuis 3 ans était marquée par un ptosis a subi une brusque aggravation ; imposant un alitement permanent, une respiration endotrachéale 24 h. sur 24, et la mise en place d'une sonde gastrique.

Sous l'effet conjugué de ces mesures thérapeutiques et de la Mytélase, 20 jours plus tard la malade peut respirer librement et s'alimenter par voie buccale.

Le 13 septembre, une nouvelle poussée sévère de la maladie impose la mise sous Engström ; mais cette fois-ci l'assistance respiratoire n'entraîne pas un net succès : la malade reste très faible.

Le 18 septembre, après 5 jours d'interruption de la Prostigmine, on arrête la respiration assistée et on tente une cure d'Aldactone à la dose de 4 comprimés par jour. Cette cure, poursuivie pendant 6 jours, n'entraîne pas d'aggravation bien qu'on ait arrêté la Prostigmine, mais n'entraîne pas d'amélioration non plus.

La malade est décédée 4 mois plus tard.

Au total, cette tentative thérapeutique n'a pas donné le moindre résultat favorable.

OBS. 3 : Mme TEN ... 27 ans est entrée dans le service le 18 octobre 1961, atteinte d'une myasthénie sévère évoluant depuis l'âge de 15 ans et ayant déjà justifié plusieurs séjours à Claude Bernard. Il s'agit d'une myasthénie sans thymome cliniquement décelable, mais une thoracotomie droite a permis l'ablation de vestiges thymiques de volume franchement anormal.

En février 1962 malgré la mise sous respirateur, et l'alimentation par

sonde, l'état de la malade s'est aggravé. L'augmentation des doses de Mytélase n'entraîne aucune amélioration.

Une cure d'Aldactone est prescrite alors à la dose de 4 comp./jour sous couvert des A.C.E.

2 semaines après le début du traitement, la malade a maigri de 6 kg. On note cependant une légère amélioration. Mais son état demeure longtemps encore stationnaire et c'est seulement très progressivement en 3 mois 1/2 que l'autonomie respiratoire est récupérée.

Aussi est-il difficile d'imputer le bénéfice de l'amélioration à l'Aldactone plutôt qu'à la régression spontanée de la poussée. Quoique une brève interruption de la médication ait été immédiatement suivie d'une aggravation des symptômes.

OBS. 4 : HAD .... Femme de 31 ans, présentant une myasthénie sans thymome

La maladie a subi une première poussée 1 an auparavant avec troubles respiratoires et atteinte de la déglution pendant 2 mois. Après une rémission d'un an, une deuxième poussée entraîne son hospitalisation dans le service.

Cette deuxième poussée est médiocrement sensible à la Mytélase, et après 2 mois d'état stationnaire on entreprend une cure d'Aldactone : 400 puis 600 mg. tout en maintenant les A.C.E.

Cette cure entraîne une amélioration subjective de la force des membres supérieurs mais sans traduction objective.

OBS. 5 : BEL ... Jeune fille de 17 ans. L'affection a débuté brutalement à 16 ans par un nasonnement, des troubles de la déglutition et une parésie de l'hémiface gauche. Il s'agit d'une myasthénie sans thymome.

Ces manifestations régressent tout d'abord sous Prostigmine. Mais cette régression est très brève et 15 jours après le début du traitement l'atteinte s'étend aux muscles des membres et du cou.

A la suite d'un épisode dyspnéique aigu, la malade est transférée en août 1963, dans le service où une trachéotomie est pratiquée. Elle est placée

sous respirateur artificiel tandis que les A.C.E. sont interrompues transitoirement. Plus tard en effet la malade sera traitée par la Mytélase, sans amélioration nette et c'est seulement la prise de corticoïdes, qui 3 mois après le début de cette poussée suraiguë, en permettra une régression nette et soudaine.

Mais là encore, cette régression n'est que transitoire, et c'est de daçon capricieuse et très progressive que l'état de la malade s'améliore. 8 mois après son entrée dans le service elle sort ayant récupéré sa motricité aux 4 membres, au thorax et aux muscles du cou.

En août 1964, 5 mois après sa sortie, une nouvelle poussée aussi sévère impose sa seconde hospitalisation.

Après deux mois d'état stationnaire malgré les A.C.E., on entreprend une cure d'Aldactone : 400 puis 600 mg. pendant 3 semaines, en maintenant les A.C.E. ; une discrète amélioration de la force musculaire est notée, mais la ventilation artificielle permanente et l'alimentation par sonde doivent être maintenues.

OBS. 6 : LEB ... Femme de 40 ans présentant un myasthénie sans thymome.

Le début en a été brutal, marqué par une diplopie bilatérale bientôt accompagnée de troubles de la mastication et d'une paralysie des muscles du membre supérieur gauche. Malgré un traitement à la Prostigmine, des troubles respiratoires apparaissent et se multiplient imposant le transfert à Claude Bernard, en décembre 1963. Une trachéotomie avec respiration assistée est alors pratiquée. Des troubles de la déglutition conduisent à la mise en place d'une sonde gastrique. Ces troubles étant apparus à la suite de l'arrêt du traitement par les A.C.E.

La malade est mise à la Mytélase 9 c. puis 14 comprimés. On obtient ainsi une bonne récupération au niveau de la racine des membres. Mais aucune amélioration n'est notée au niveau de la face et la respiration assistée doit être maintenue 24 h. sur 24. Quant à la déglutition elle demeure impossible, imposant le maintien de la sonde gastrique.

En septembre 1964, on constate à plusieurs reprises des chiffres très bas de la kaliémie : 80 et 100 mg./L. Parallèlement à cette hypokaliémie profonde

on note une majoration des symptômes myasthéniques. On ne peut mettre en évidence un hyperaldostéronismeprimaire car la kaliurie est faible. Kaliurie qui n'augmente franchement que l'onsqu'on est amené à donner de fortes doses de Potassium. Quant à la kaliémie, elle ne se corrige que par l'administration de 18 g. de Potassium.

On entreprend donc un traitement par l'Aldactone, 400 puis 600 mg. pendant 6 semaines en maintenant les A.C.E.. Pendant toute cette période, la malade ressent un mieux être subjectif mais sans amélioration objective : à aucun moment la malade n'a retrouvé une respiration libre ni ne s'est alimentée normalement. Cependant pendant cette cure d'Aldactone, la posologie de Mytélase a pu être diminuée.

OBS. 7 : PLA ... La malade a 39 ans lors de son hospitalisation dans le service le 26.8.1964.

La maladie a débuté en 1956 immédiatement après un premier accouchement. Cependant c'est seulement en 1958 lors d'une poussée que le diagnostic de myasthénie est porté. Myasthénie sans thymome.

Les A.C.E. d'abord efficaces se sont révélés impuissants devant une poussée d'insuffisance respiratoire. Cette poussée, le 14.11.1963 entraîne une première hospitalisation au cours de laquelle la malade est trachéotomisée. L'anamnèse apprend alors qu'un essai thérapeutique par l'Aldactone quelques mois auparavant n'a entraîné qu'un résultat très "relatif".

La régression de cette première poussée est obtenue grâce à une association comportant : Mytélase : 4 c.
Prostigmine : 6 c.
Tralin : 6 c.

La malade très bien équilibrée sort avec une canule de trachéotomie permanente.

Mais 10 mois plus tard une deuxième poussée nécessite l'alitement, on a aussitôt recours à une respiration endotrachéale permanente et à l'alimentation par sonde, tandis que les A.C.E. sont interrompus en rason de l'importance de l'hypersécrétion.

On obtient ainsi une régression de la poussée qui demeure cependant incomplète : persistance des troubles de la déglutition en particulier.

Après deux mois d'état stationnaire, un essai de traitement par l'Aldactone, 400 puis 600 mg., pendant 15 jours, sous couvert d'A.C.E. n'amène aucune amélioration.

OBS. 8 : ROP ... Femme de 53 ans présentant une myasthénie sans thymome dont le début se situe 13 ans auparavant. Les symptômes d'abord discrets et bien contrôlés par les A.C.E. étaient majorés par les règles.

Lors de la ménopause, la maladie a subi une première poussée marquée par une aphonie.

5 ans plus tard, en janvier 1964 une deuxième poussée entraîne l'hospitalisation de la malade. Cette poussée comporte une atteinte des 4 membres à prédominance rhizomélique et une insuffisance respiratoire nécessitant une trachéotomie avec respiration assistée dès l'arrivée.

Les A.C.E. momentanément interrompus sont repris à dose croissante : Mytélase : 10 c. L'amélioration obtenue n'est que transitoire et les A.C.E. n'empêchent pas la survenue d'une nouvelle poussée. C'est ainsi qu'en mars 1965, après 9 mois d'état grabataire avec assistance respiratoire permanente et alimentation par sonde on entreprend une cure d'Aldactone 300 mg. en association aux A.C.E. Cette cure apporte une amélioration subjective sans modification des paramètres objectifs.

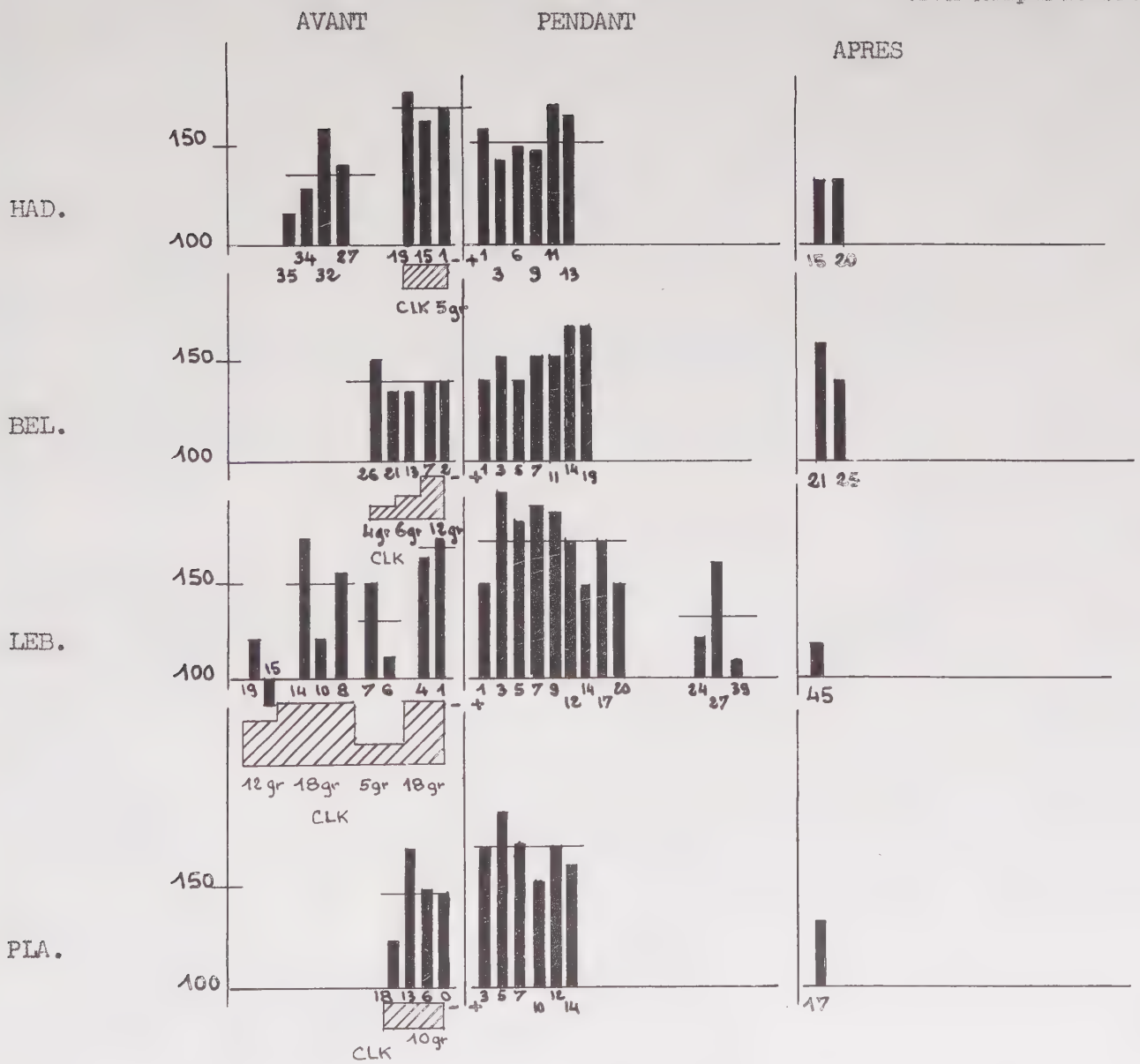
A l'interruption transitoire du médicament, la malade se plaint d'une plus grande faiblesse. Le médicament est repris pour des raisons psychologiques. Après 3 mois sa tolérance clinique et biologique est parfaite.

Résultats biologiques

Ils sont consignés dans les schémas suivants :

(p.215 & 216)

of Journées de Réanimation Respiratoire.



Variations de la kaliémie (mg/l) avant, pendant et après une cure d'Aldactone.

	Période d'observation avant Aldactone		Période de traitement par Aldactone				Période d'observation après Aldactone	
	Durée J.	Diurèse ml/J	Durée	Posologie	Diurèse	△ Diurèse	Durée	Diurèse
VEN ...	9	880 (9)	12	400	1580 (12)	+ 700	9	2370 (8)
LEP ...	5	1300 (4)	9	400	1140 (18)	- 160	9	890 (8)
TEN ... 1°cure	10	1390 (10)	35	400	1520 (15 1° J)	+130	10	1070 (10)
TEN ... 2°cure	10	1200 (10)	78	400	2020 (15 1° J)	+820	10	1800 (10)
HED ...	35	1340 (9)	14	400 600	1480 (12)	+140	7	1130 (7)
BEL ...	5	920 (5)	21	400 600	1030 (19)	+110	13	980 (12)
LEB ...	10	3150 (10)	20	400 600	2450 (10)	-700	10	1920 (10)
PIA ...	20	1470 (16)	16	400 600	1880 (13)	+330	10	1590 (10)

Variations de la diurèse chez 7 myasthéniques traités par Aldactone - Moyenne des Résultats - (entre parenthèses, nombre d'examens pratiqués).

	Période d'observation avant Aldactone.			Période de traitement par l'Aldactone						Période d'observation après Aldactone		
	Durée J.	KS mg/l.	KU g/j.	Durée	Posologie	KS	△ KS	KU	△ KU	Durée	KS	KU
VEN ...	9	175 (2)	1,78 (2)	12	400	178 (3)	+ 3	2,72 (10)	+0,94	9	182 (2)	2,45 (3)
LEP ...	5	95 (1)	1,20 (1)	9	400	175 (1)	+ 80	0,65 (1)	-0,55	9	--	--
TEN ... 1°cure	10	130 (1)	1,26 (1)	35	400	150 (3)	+ 20	3,97 (3)	--	10	--	--
TEN ... 2°cure	10	140 (1)	3,81 (1)	78	400	166 (4)	+ 26	3,62 (8)	--	10	--	--
	Suppl. ClK 1,50 g.				Suppl. ClK 1,50 g.							
HAD ...	35	139 (4)	2,81 (2)	14	400 600	162 (6)	+ 23	0,66 (6)	--	7	130 (2)	0,19 (2)
BEL ...	5	146 (5)	3,41 (5)	21	400 600	162 (7)	+ 16	1,98 (14)	--	13	158 (2)	2,30 (9)
	Suppl. ClK 6 g.				Suppl. ClK 2 g.							
LEB ...	10	148 (6)	6,80 (5)	20	400 600	181 (9)	+ 33	1,23 (19)	--	10	--	2,70
	Suppl. ClK 5 à 18 g.									Suppl. ClK 10 g.		
[illegible] ...	20	154 (4)	2,48 (4)	16	400 600	178 (6)	+ 24	1,67 (7)	--	10	135 (1)	2,73 (1)

Variations de la Kaliémie et de la Kaliurie chez 7 myasthéniques traités par l'Aldactone.

	Période d'observation avant l'Aldactone			Période de traitement par l'Aldactone						Période d'observation après l'Aldactone		
	Durée	Na S gr/l	Na U gr/J	Durée	Posologie	Na S	△ Na S	Na U	△ Na U	Durée	Na S	Na U
VEN ...	9	--	3,00 (2)	12	400	3,30 (1)	--	5,39 (10)	+2,39	9	3,30 (2)	6,07 (3)
LEP ...	5	3,45 (2)	0,80 (2)	9	400	3,15 (1)	-0,30	0,90 (1)	+0,10	9	--	--
TEN ... 1°cure	10	3,30 (1)	2,80 (1)	35	400	3,32 (1)	+0,02	1,91 (3)	+0,89	10	--	--
TEN ... 2°cure	10	3,40 (1)	1,88 (1)	78	400	3,31 (4)	-0,09	2,90 (8)	+1,02	10	--	--
HAD ...	35	3,38 (2)	0,76 (2)	14	400 600	3,30 (6)	-0,08	1,28 (6)	+0,52	7	3,25 (2)	0,12 (2)
BEL ...	5	3,30 (1)	1,33 (1)	21	400 600	3,10 (7)	-0,20	1,33 (5)	0	13	3,17 (2)	3,00 (9)
LEB ...	10	3,25 (5)	4,52 (5)	20	400 600	3,18 (9)	-0,07	4,20 (19)	-0,32	10	--	2,85 (18)
	Suppl. Clna : 7 g.				Suppl. Clna 7 g.						Suppl. Cl na 9 g.	
PLA ...	20	3,25 (2)	1,28 (1)	16	400 600	3,22 (5)	-0,03	2,08 (6)	+0,80	10	3,30 (1)	1,23 (1)

Variations de la natrémie et de la natriurie chez 7 myasthéniques traités par Aldactone.

On peut les résumer ainsi :

a - Augmentation modeste de la diurèse ; moyenne 170 ml/jour
Valeurs extrêmes - 700 et + 820 ml/jour.

b - Augmentation de la kaliémie :
moyenne 30 mg/l. - valeurs extrêmes - 7 et + 84 mg/l.

c - baisse non significative de la natrémie :
moyenne - 0,07 g/l. - valeurs extrêmes : - 0,20 et + 0,10 g/l.

d - Augmentation discrète de la natriurèse :
moyenne + 0,50 g/jour - Valeurs extrêmes : - 0,89 et + 2,39 g/jour.

e - Il est impossible de juger les variations de la kaliurie en raison de la variabilité des apports.

En présence de ces données biologiques comment comprendre l'action de la Spironolactone ?

1 - Il existe certainement une action rénale : la spironolactone a agi en provoquant d'abord une diurèse aqueuse et sodique.

Par analogie avec les hyperaldostéronismes 1 et 2 on a pensé que les spironolactones freinaient l'élimination rénale du Potassium. Mais ceci n'a pas été prouvé expérimentalement.

2 - Mais il y a aussi vraisemblablement une action extra-rénale. La spironolactone agit effectivement non seulement au niveau de la partie distale du tube rénal où elle s'oppose à l'action de l'aldostérone, mais aussi au niveau de l'intestin, des glandes sudoripares et peut-être même au niveau de toutes les cellules.

Mais ce rîle physiologique probable de l'aldostérone au niveau de la cellule est loin d'être démontré et pourtant, l'action anti-aldostérone de la spironolactone reste encore problématique.

Certes SULSER et WILBRANDT ont établi sur des érythrocytes in vitro que la spirolactone est un inhibiteur puissant du transfert actif du sodium transmembranaire s'opposant ainsi à l'effet de l'aldostérone.

Mais ces résultats n'ont pas été retrouvés par d'autres auteurs. En effet CIER et ses Collaborateurs (2) n'ont pu déceler de modifications électrolytiques nettes dans les secteurs intra et extra-cellulaires sous l'influence de la Spironolactone chez des animaux normaux. D'autres travaux sont donc nécessaires pour confirmer ou infirmer ces constatations.

Ces réserves étant faites, comment peut agir la spirolactone au niveau de la plaque musculaire dans la myasthénie.

Dans cette dernière affection, on admet aujourd'hui qu'au moment de l'influx nerveux et de son passage dans la plaque musculaire, l'acétylcholine est soit insuffisante soit inhibée par une substance analogue au curare, soit encore détruite par un excès de cholinestérase. Quelque soit le mécanisme d'inhibition de l'acétylcholine. Celle-ci ne se fixe pas ou se fixe mal aux protéines musculaires de la plaque membranaire ; il s'ensuit que l'échange des ions Na et K à travers la membrane n'a pas lieu (7) et que la dépolarisation ne se fait pas.

Alors que la Prostigmine et l'ésérine détruisent la cholinestérase et permettent une action plus facile de l'acétylcholine, la spirolactone agirait par un tout autre mécanisme, portant directement sur l'échange des ions Na et K à travers les membranes. Cette médication augmenterait d'abord le taux du potassium cellulaire, par blocage de la kaliurie. Le potassium en excès dans les cellules gagnerait ensuite les espaces extra-cellulaires. Le sodium suivrait le chemin inverse. Il en résulterait une dépolarisation de la membrane que l'acétylcholine insuffisante n'a pu produire, d'où amélioration de la myasthénie.

Cette action possible de la spirolactone sur le transfert ionique transmembranaire semble pouvoir être rapprochée du mécanisme d'action des inhibiteurs de l'ovulation dans la myasthénie.

En effet FREUKEL (4) a constaté l'effet favorable de cette thérapeutique sur les exacerbations prémenstruelles de la maladie, effet suivi d'une amélioration très nette de la condition des malades permettant une réduction importante de la posologie des anti-cholinestérasiques.

On a tenté d'expliquer ces résultats en fonction des variations ioniques consécutives à l'administration de ces drogues. Ces inhibiteurs de l'ovulation s'opposerait en effet à l'hyperaldostéronisme réactionnel à la phase de déplétion sodée du cycle menstruel, hyperaldostéronisme qui aurait, par l'intermédiaire de la fuite potassique une répercussion sur l'excitabilité neuro-musculaire. Ces migrations bien tolérées par le sujet normal aggraveraient le trouble myasthénique.

Au contraire l'action favorable des inhibiteurs de l'ovulation semble pouvoir être attribuée à des effets ioniques opposés semblables eux à ceux de la spirolactone.

Cette action possible de la spironolactone sur le transfert ionique transmembranaire expliquerait aussi les résultats favorables observés dans d'autres syndromes musculaires, tels que la paralysie périodique familiale (8)

Pendant la crise de la maladie de WESTPHAL, la fibre musculaire s'enrichit en potassium, comme si elle avait un besoin exagéré de cet ion.

En conséquence, le sang s'appauvrit en potassium, par transfert de cet ion des espaces extra-cellulaires vers les cellules. Il se produit alors comme l'a montré Monsieur le Professeur MOLLARET (9), une hyperpolarisation de la membrane de la plaque motrice.

La spironolactone pourrait agir alors par un stockage musculaire du potassium puisque la kaliurie diminue (MIROUZE) et que le bilan potassique devient positif (12) ; comme le traitement par les sels de potassium à hautes doses, elle entraînerait une dépolarisation de la membrane.

Ainsi donc, dans la myasthénie comme dans la paralysie périodique, la spirolactone agirait par simple action pharmacodynamique en stockant le potassium cellulaire (13).

C O N C L U S I O N S

Notre thèse rapporte les résultats thérapeutiques obtenus lors du traitement par les spironolactones de 8 cas de myasthénies graves résistant aux anti-cholinestérasiques.

Ces résultats peuvent être schématisés de la façon suivante :

- inefficacité absolue 2 cas
- mieux être subjectif : 4 cas, il s'agissait d'une amélioration de la motilité des membres supérieurs.
- amélioration franche bien qu'imparfaite : 2 cas.

Dans l'observation n° 1, possibilité de se lever et de déglutir.

Dans l'observation n° 3, le bénéfice fut si lent (3 mois1/2) qu'il faut invoquer la régression de la poussée plutôt qu'une efficacité du médicament.

Ainsi une seule de ces améliorations semble imputable à l'Aldactone.

En conséquence, nous ne pouvons confirmer les résultats favorables obtenus parallèlement par d'autres auteurs. Il est vrai que notre recrutement concerne des formes d'une exceptionnelle gravité, ce qui explique peut-être la médiocrité de nos résultats, alors que dans les formes d'intensité moyenne il a été décrit des effets nettement plus favorables où les Spironolactones permettent notamment une plus facile adaptation des anti-cholinestérasiques et une diminution de leur posologie.

Vu, le Président de Thèse
Professeur P. MOLLARET

Vu, le Doyen de la Faculté
Professeur G. BROUET

Vu et Permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE.

B I B L I O G R A P H I E

1 - ADAMS R.D. - Denny BROWN D. et PEARSON C.M. -
Diseases of muscle.
(Hoeder - Harper Edit. 1954 p. 77).

2 - CIER J.F. - MAULARD C. -
L'exploration des compartiments intra et extra-cellulaires chez le rat traité par les spironolactones. Colloque sur la Spirolactone 1962.
Baillère Ed. Paris p. 473.

3 - Colloque sur la Spirolactone -
Evian 1962.

4 - FRENKEL M. - M.D. -
Chicago : Arch. of Neurolo. 1964 11, 6, 613-617.

5 - GOTTLIEB B. - LAURENT LPE. -
Spironolactone in the treatment of myasthenia gravis.
Lancet 1961, 2, 528-529.

6 - HAZARD J. et HAZARD R. -
Etude physiologique et pharmacodynamique du K (Rapport au 3ème Congrès International de thérapeutique Madrid 1952).

7 - LABORIT H. -
Equilibre hydroélectrolytique et métabolisme cellulaire.
Métabolisme de l'eau et des électrolytes.
1962. Fasc. 3 et 4 p. 15.

8 - MAMOU H. -
Sur une paralysie singulière : la paralysie périodique.
Tunisie Méd. 1937 -
J. Med. Chir. Prat. 1937 - 108, 365.

9 - MOLLARET P. - GOULON M. - TOURNILHAC M. -
Conception actuelle de la maladie de Westphel.
Sem. Hôp. Paris 1961, 37, n_13 - 603.

10 - MONNIER A.M. -
Le rôle du potassium dans l'excitabilité de la fibre nerveuse et musculaire.
(Sem. des Hôp. de Paris - Suppl. Ann. de Biol. 1954, 30, n°6 B.307 - B.313.

11 - NASTUK W.L. -
Neuro-muscular transmission
(Am. J. Med. 1955, 19, n°5 - 663-668).

12 - POSKANZER D.C. - KERR D.N.S. -
Periodic paralysis with response to spirolactone.
Lancet 1961. 511-513.

13 - RECORDIER A.M. - SERRATRICC G. - VIGNOLI R. -
Paralysie périodique familiale avec hyperaldostéronisme traitée par la Spirolactone.
Presse Méd. 1963. 71. N° 53, 2583.